

MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN LINAJES GLIALES

TECNOCIENCIA

MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN THE DIFFERENTIATION OF STEM CELLS INTO GLIAL LINEAGES

Thomas Argüelles, José Antonio; Reginensi, Diego; Valerio, L. Sebastián A

 José Antonio Thomas Argüelles
joseantoniomthomasa@gmail.com
Universidad de Panamá, Panamá

 Diego Reginensi
diego.reginensi@gmail.com
Universidad de Panamá, Panamá

 L. Sebastián A Valerio
newmanboy45@hotmail.com
INDICASAT-AIP, Centro de Neurociencia, Panamá

Tecnociencia
Universidad de Panamá, Panamá
ISSN: 1609-8102
ISSN-e: 2415-0940
Periodicidad: Semestral
vol. 25, núm. 2, 2023
Luis.rodriquez@up.ac.pa

Recepción: 07 Junio 2022
Aprobación: 08 Mayo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/224/2244302008/>

Resumen: A pesar del hecho que diferentes tipos de células tienen diferentes funciones y morfologías, todas descienden de una célula ancestral común, conocidas también como células madre, por lo que esencialmente comparten el mismo ADN. Lo que las diferencia es la dinámica molecular, lo cual implica regular modificaciones químicas en el microambiente interno de las células con el fin de modular el nicho de un tejido o un órgano. Uno de los principales objetivos de este artículo de revisión, es recapitular el desarrollo normal del organismo y como se puede aprovechar la capacidad regenerativa endógena de las células madre. Este artículo define los conceptos claves en biología de células madre con respecto al sistema nervioso, presenta una descripción general del desarrollo de las células oligodendrocíticas y su importancia en el desarrollo de la mielinización, el cual requiere un modelo experimental en el que los axones neuronales y los oligodendrocitos se puedan controlar y manipular durante el proceso.

Palabras clave: Células Madre, Oligodendrocitos, Factores de Transcripción, Red Reguladora de genes.

Abstract: Even though different cell types have different functions and morphologies, they are all descended from a common ancestral cell, also known as stem cells, so they essentially share the same DNA. What differentiates them is molecular dynamics, which involves regulating chemical modifications in the internal microenvironment of cells to modulate the niche of a tissue or organ. One of the main objectives of this review article is to recapitulate the normal development of the organism and how the endogenous regenerative capacity of stem cells can be harnessed. This article defines the key concepts in stem cell biology with respect to the nervous system, presents an overview of oligodendrocyte cell development and its importance in the development of myelination, which requires an experimental model in which neuronal axons and oligodendrocytes can be controlled and manipulated during the process.

Keywords: Stem cells, Oligodendrocytes, Transcription Factors, Gene Regulatory Network.

INTRODUCCIÓN

El término “células madre” (SC), fue mencionado por primera vez en 1868 por Ernst Haeckel (Ramalho-Santos & Willenbring, 2007). Destacando la importancia de la fertilización del óvulo como punto de partida, para la generación de las células que darán forma al cuerpo y sus respectivos órganos. Definiéndolas como unidades de organización biológica, cuyas características serán las responsables del desarrollo y la regeneración de los sistemas de órganos y tejidos.

Las células madre son células no especializadas que se pueden clasificar dependiendo de su capacidad de autorrenovarse infinitamente (producir más células madre en nichos establecidos), la clonalidad / proliferación

acelerada (la capacidad de multiplicarse rápidamente), y la potencia (la capacidad de diferenciarse en uno o varios tipos de células). Según el origen o procedencia de las Células madres o Stem Cells (SC por sus siglas en inglés), se pueden dividir en células madre embrionarias, células madre fetales, células madre adultas, células madre cancerosas y células madre reprogramadas (Ballabeni et al., 2011; Boroviak, et al., 2014; Pimentel-Parra & Murcia-Ordoñez, 2017).

Las terapias regenerativas basadas en el uso de células madre pueden centrarse en la aplicación directa en zonas dañadas terapia celular o en la ingeniería de tejidos usando andamios apropiados como portadores de estas células. Este artículo destaca la importancia de comprender la procedencia y los mecanismos que promueven el mantenimiento y diferenciación de las células madre; ofreciendo nuevas oportunidades para contrarrestar las enfermedades degenerativas y utilizar estas células con fines terapéuticos.

DESARROLLO EMBRIONARIO EN METAZOOS

El cigoto es la SC totipotente por excelencia, capaz de dividirse y producir todas las células diferenciadas que requiere un organismo (Casser et al., 2018). La primera división cigótica en algunos metazoos (por ejemplo, nematodos) es visiblemente asimétrica, generando un blastómero cada vez más grande, (Christians, 2016), cuyas células experimentarán mitosis sucesivas, asincrónicas y desiguales, aumentando su número pero con escaso crecimiento celular (Casser et al., 2017). De esta manera se va corrigiendo la relación citoplasma/núcleo, tan aumentada en el cigoto (Harrison et al., 2017), y eventualmente permitiendo la formación del blastocisto.

Los blastocistos se componen de dos tipos de células distintas. Por un lado, la masa celular interna (ICM), que se convierte en epiblastos e induce el desarrollo del embrión, el cual se convertirá en feto. Por otro lado, las células superficiales del blastocisto se convierten en el trofotodermo (TE), el cual es el precursor de las células del trofoblasto y origina tejidos como la placenta (es el primer epitelio que aparece durante el desarrollo de los mamíferos). Los blastocistos son

responsables de la regulación del microambiente del ICM (Zakrzewski et al., 2019). Él TE continúa desarrollándose y forma las estructuras de soporte extraembrionarias necesarias para el origen exitoso del embrión, como la placenta. A medida que él TE comienza a formar una estructura de soporte especializada, las ICM permanecen indiferenciadas, pluripotentes y proliferativas (Liu, et al., 2019; Casser et al., 2017; J. Wang et al., 2006).

En la embriogénesis, el desarrollo del sistema neural comienza con la formación del tubo neural. El ectodermo dorsal primitivo se diferencia en ectodermo neural, que luego se transforma en el tubo neural

durante el proceso de "neurulación" (Miyamoto & Wada, 2013). El tubo neural está compuesta por una zona ventricular que dará origen al neuroepitelio; donde las células neurales se especifican desde el ectodermo a través de una vía predeterminada, regulado por señales inhibitorias de moléculas como la "proteína morfogénica de hueso" (BMP, por sus siglas en inglés) y el factor transformante de crecimiento ($TGF\beta$, por sus siglas en inglés) (Méndez-Maldonado et al., 2020; Mossahebi-Mohammadi et al., 2020; Rivron et al., 2018). Este proceso dará origen a la formación del sistema nervioso central (médula espinal y el encéfalo), y la formación de la cresta neural (NC)(York & McCauley, 2020).

CELULAS MADRE EMBRIONARIAS (ESC)

Luego de la fertilización, se activa una serie de divisiones consecutivas, un proceso de diferenciación y movimiento de células para formar una capa externa trofoblasto y una masa de células internas en los blastocistos (ICM por sus siglas en inglés), con cualidades pluripotentes (Casser et al., 2018). Esta masa de células pluripotentes dará origen a todos los linajes celulares del organismo en desarrollo: endodermo, ectodermo y mesodermo. El aislamiento y la diferenciación de las células madre embrionarias (ESC por sus siglas en inglés), in vitro se ilustran esquemáticamente comenzando con la fertilización de un óvulo por un espermatozoide para formar un cigoto (ver figura 1). En la etapa de blastocisto, la ICM se vuelve visible y se puede extraer y cultivar in vitro para formar células madre embrionarias (ESC).

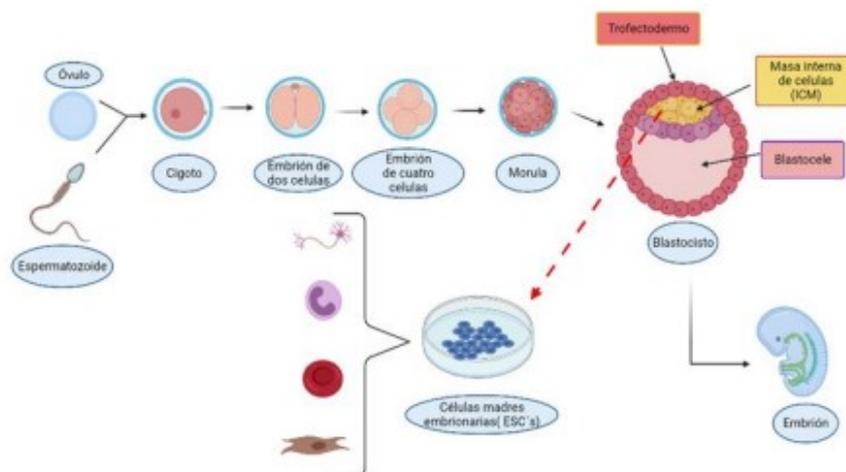


FIGURA 1.

Esquema que representa cómo se derivan las (ESC). Las ESC se derivan de la masa celular interna de un embrión en división en la etapa de blastocisto y se cultivan en el laboratorio en medios nutritivos (imagen modificada de van Holde & Zlatanova, 2018).

Realizada usando la plataforma Biorender.

RED REGULADORA DE GENES (GRN): FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN, EPIGENÉTICA Y DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS EMBRIONARIAS.

El entender cómo se puede controlar la diferenciación y la autorrenovación de las células madre, es prioritario en medicina regenerativa. El mantenimiento de las poblaciones de células madre emplea diversos mecanismos intrincados, comprometidos con el equilibrio de la división y diferenciación celular, mediante la utilización de factores reguladores intrínsecos y extrínsecos. Algunos autores sugieren que la diferenciación de ESC implica mecanismos "estocásticos", (Moris et al., 2016). Sin embargo la evidencia del modelo "determinista" de diferenciación celular, también está respaldada por hallazgos experimentales, e incluso se cree que puede

trazarse cuantitativamente para proporcionar un modelo predictivo de diferenciación (Yunusova et al., 2017); pero esto no será discutido en esta revisión.

Lo que sí es importante dejar en claro, es que a nivel molecular las ESC expresan un conjunto de genes característicos del estado pluripotente, incluidos factores de transcripción como Oct-3/4, Sox2 y Nanog que, al ser expresados, permiten la indiferenciación, la autorrenovación y la potencia celular (Kashyap et al., 2009; Mistri et al., 2020; Sedaghat et al., 2019; Tremble et al., 2020). La regulación de estos Factores de Transcripción (TF), sumado a los factores de regulación, determinan la diferenciación de linajes celulares, al inhibir o potenciar la expresión en las células pluripotentes embrionarias (Zhang et al., 2019; Ferreira et al., 2018; Taupin, 2010; Wang et al., 2006).

PLURIPOTENCIA DE LAS CÉLULAS MADRE

El mantenimiento de la pluripotencia está dirigido por un conjunto de interacciones entre los factores de transcripción (TF), que se encuentran dentro de una misma red específica (ver fig.2). Depende principalmente de tres TF, a saber, Oct4 (también conocido como Pou5f1), Sox2 (SRY-Box2) y Nanog, que inducen los genes necesarios para preservar el estado indiferenciado y reprimir otros TF involucrados en la diferenciación (Kashyap et al., 2009; Niwa et al., 2016; Li & Izpisua Belmonte, 2018; Tremble et al., 2020). La eliminación de cualquiera de estos TF conduce a la letalidad del embrión y la pérdida de pluripotencia (Ferreira et al., 2018; Fogarty et al., 2017; Sedaghat et al., 2019).

Mientras tanto, el factor KLF (Kruppel-like factor, también llamado Gklf o Gut-enriched Kruppel-like factor), tiende a regular la autorrenovación en las ESC. Debido a que KLF2 / KLF4 / KLF5 controlan la autorrenovación al regular la expresión de genes implicados en la autorrenovación (Oct4, Sox2, Myc y Tcl-1) y pluripotencia (Nanog, Esrrb y Oct4), facilitando la formación de bucles autorreguladores entre Oct4, Sox2, Nanog y Sall4 en ESC (Rivron et al., 2018). KLF4 regula la expresión génica a través de la activación o represión transcripcional por medio de la unión de ADN o interacciones proteína-proteína (Ferreira et al., 2018).

FACTORES EXTRÍNSECOS DE REGULACIÓN CELULAR

La GRN está compuesta por factores intrínsecos que definen o controlan las etapas del desarrollo, esto incluye los reguladores transcripcionales. No obstante, el estado de diferenciación de las células madre se logra mediante la interacción de señales externas, y factores extracelulares, cuya interacción da lugar a la estimulación de la maquinaria genética (Pandima Devi et al., 2017; Rathnam et al., 2017; Smith et al., 2018). Algunos de los factores extrínsecos que regulan las decisiones sobre el destino celular en embriones, incluyen proteínas morfogénicas del hueso (BMP), Hedgehog (HH), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y Wnt, además de moléculas pequeñas como el ácido retinoico.

El dímero de Oct4 y Sox2 activan el gen FGF4 (ver figura 2), Mediante mecanismos de regulación que conectan factores intrínsecos y extrínsecos (Boroviak et al., 2014; Dey & Evans, 2011). En apoyo de la regulación extrínseca, el gen de FGF4, se expresa en la masa celular interna del blastocisto y más tarde en distintos tejidos embrionarios (Nandi, Lim et al., 2018); pero es transcripcionalmente silencioso en las células adultos (Lodish et al., 2018; Pan et al., 2002).

Los FGF comprenden una familia de 22 polipéptidos, estructural y funcionalmente relevantes en los procesos del desarrollo embrionario, diferenciación celular y proliferación de diferentes tipos de células madre específicas de tejido, incluidas células madre hematopoyéticas, mesenquimales, neurales, espermatozonales, entre otras (Gudi et al., 2011). FGF2, FGF4, FGF6 y FGF9, influyen en las PSC al inducir

un alto nivel de expresión de NANOG. Se cree que FGF2 y FGF4 son esenciales para mantener las células madre de ratón y humanas en el estado indiferenciado (Mossahebi-Mohammadi et al., 2020).

La señalización autocrina de FGF4 induce la activación secuencial de las quinasas reguladas por mitógenos MEK1 / 2 y ERK 1 / 2. Varios mecanismos antagonizan esta vía de señalización, lo que permite la autorrenovación de ESC en ausencia de inhibición de MEK por PD0325901, lo que sugiere que la suspensión de las cascadas de señalización intracelular también es suficiente para preservar la pluripotencia (Son et al., 2020).

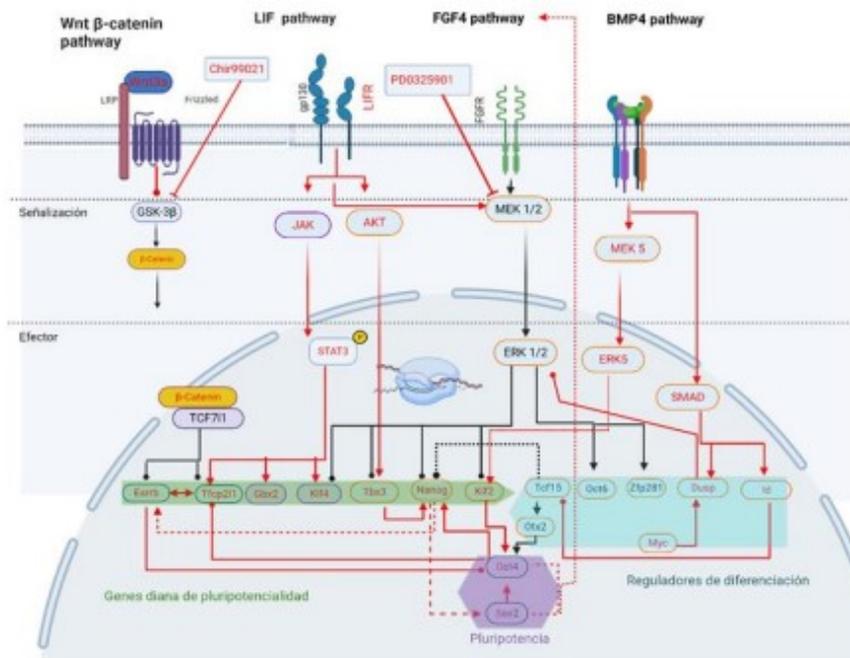


FIGURA 2.

Vías de señalización que regulan la biología de las células madre. Esquemas simplificados de las vías de señalización de BMP, LIF, FGF y Wnt que funcionan individualmente o en combinación para controlar la autorrenovación de células madre frente a la diferenciación. Diagrama de red de mecanismos en autorrenovación (rojo) y diferenciación (negro). Las flechas indican activación y las líneas con cabeza de círculo significan inhibición. El cableado de TF de pluripotencia general, reguladores de diferenciación y la autorrenovación. Se adoptó de las Refs. (Harrison et al., 2017; Liang & Liu, 2018; Rivron et al., 2018; Son et al., 2020; Veneri et al., 2020).

Diagrama realizado en la plataforma Biorender.

La vía de señalización Wnt está relacionada a varios procesos celulares del desarrollo embrionario, incluyendo la transición de las ESC a través de períodos de inactividad, proliferación y diferenciación. El resultado de la señalización también es dependiente de las interacciones de la vía Wnt con otras cascadas de señalización como las desencadenadas por el leukemia inhibitory factor (LIF) (Veneri et al., 2020), FGF (J. Lee et al., 2020; Mossahebi-Mohammadi et al., 2020) y BMP (Senft et al.,

2019). La inhibición química de la glucógeno sintetasa quinasa 3 (GSK3), por el derivado de aminopirimidina Chir99021 (que es un ligando análogo a Wnt), en las ESC conduce a la estabilización de la β- catenina y la consiguiente inhibición del represor transcripcional Tcf7/1, lo que genera la respuesta de autorrenovación. En las ESC, Tcf7/1 modula negativamente la expresión de genes pluripotentes y prepara el epiblasto para la transición a la especificación del linaje. Se ha informado que Tcf7/1 puede funcionar

independientemente de la β -catenina durante la gastrulación y la formación del eje hipotálamo pituitario. (Liang & Liu, 2018; Murphy et al., 2016).

El factor LIF, es esencial para la derivación y el mantenimiento de las ESC en presencia de suero (Baker & Pera, 2018), se une al receptor LIF (LIFR), localizado en la membrana celular, activando STAT3 (transductor de señal y activador de transcripción 3) por medio de fosforilación, lo que lleva a su translocación nuclear y activación de los genes diana *Tfcp2l1*, *Klf4* y *Gbx2* (Almalki & Agrawal, 2017; Li et al., 2018; Senft, Bikoff et al., 2019).

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), trabajan en conjunto con LIF para promover la autorrenovación de las ESC. *Smad1*, en interacción con BMP, se fosforilará y los miembros de la familia de genes *Id* (inhibidor de la diferenciación), que son efectores de la ruta de las BMP, son activados (Harrison et al., 2017).

DIFERENCIACIÓN CELULAR MEDIADA POR SEÑALIZACIÓN EXTRÍNSECA

La señalización mediada por proteínas Wnt es fundamental para el mantenimiento de la pluripotencia (Biechele et al., 2013), pero a su vez la diferenciación de las SC en las diferentes capas germinales requiere también modulación de la cascada Wnt/ β -catenina, para dirigir las células hacia el linaje del endodermo o la inactivación para el neuroectodermo. El knockout del gen *Wnt1* resulta en la pérdida del mesencéfalo por lo que se sugiere que los Wnts son candidatos para la autorrenovación de las células madre neurales.

La mutación de *Wnt3a* permite observar un hipocampo subdesarrollado debido a la poca proliferación. Mientras que la expresión exógena de *Wnt3a* induce un incremento de la neurogénesis en el hipocampo, al igual que BMP2 y BMP4. Esto indica que la señalización BMP dependiente de la señalización WNT son esenciales en la especificación del destino neuronal.

Se ha demostrado que FGF es el impulsor extrínseco celular predominante de la progresión del desarrollo en el embrión temprano y las ESC. La ablación de *FGF4* antagoniza la inducción neural y mesodérmica en las células madre embrionarias, interrumpiendo la expresión de los marcadores de pluripotencia *Oct-3/4*, *Nanog* y *Rex1*, lo que indican que la señalización de *FGF4-ERK1 / 2* influye en la diferenciación neural y mesodérmica en el desarrollo del embrión (Cho et al., 2019; Smith et al., 2018). El *FGF1* se expresa en gran medida en el cerebro, la retina, la matriz ósea y los osteosarcomas, así como en el tejido cardíaco. En contraste, el *FGF2* se encuentra abundantemente en muchos tejidos, incluida la glándula pituitaria, el tejido neural, la corteza suprarrenal, el cuerpo lúteo y la placenta.

REGULADORES DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR

Durante la diferenciación celular, se silencian los genes encargados de mantener la pluripotencia, mientras se van induciendo los genes que codifican para las proteínas específicas del tejido correspondiente que dictan el tipo celular maduro (Ferreira et al., 2018).

A nivel molecular, estudios recientes (Harrison et al., 2017; Steinhart & Angers, 2018), han demostrado que la β -catenina de la ruta Wnt juega un importante papel regulador en el proceso de diferenciación de las células neuroprogenitoras que migran desde las SVZ hasta los bulbos olfatorios. Como ya se describió previamente, la liberación de β -catenina disminuye conforme las células neuroprogenitoras entran en un proceso de diferenciación durante la neurogénesis embrionaria. Estudios ratones transgénicos deficientes en Wnt (Buechler & Salinas, 2018; Jin et al., 2020), con han demostrado este mismo comportamiento tanto en la zona subventricular (SVZ), como en la migración de estas células a los bulbos olfatorios. Esto parece corroborar la idea de que las células madre adultas del Sistema Nervioso Central (CNS), son capaces de

regular el mantenimiento de su propia capacidad auto regenerativa a través de la secreción de diversos tipos de factores que estarían actuando como señales autocrinas (Z. Xu et al., 2016) y paracrinas (Sharma & Bhone, 2020), entre el SVZ y los bulbos olfatorios. Del mismo modo a lo observado en la SZV, se ha descrito la acción esencial de Wnt y β -catenina en el mantenimiento de la neurogénesis adulta en la SGZ del hipocampo.

En el caso de las proteínas Id, son polipéptidos pequeños con motivos tipo hélice-bucle-hélice (HLH), que participan en la dimerización con otras proteínas HLH. Sirven como inhibidores dominantes negativos de las proteínas E, al formar heterodímeros no funcionales, las cuales regulan el ciclo celular. En otras palabras, las proteínas Id son capaces de bloquear la actividad de los factores de transcripción de la proteína E, necesarios para el desarrollo, lo que sugiere que las proteínas Id tengan una función en el mantenimiento de las células madre inhibiendo la diferenciación.

Se han reportado subconjuntos de astrocitos GFAP +Id1, que poseen características de células madre, los cuales se pueden dividir asimétricamente para producir una célula madre con altos niveles de Id1 y una célula diferenciada con niveles más bajos de Id1. Las proteínas Id2 e Id4, bloquean el compromiso de los oligodendrocitos, inhibiendo a las proteínas OLIG1 y OLIG2. Este mecanismo podría retener la capacidad de autorrenovación de forma similar al que usan las células madre neurales (NSC), regulando el compromiso del linaje y evitando que se diferencien prematuramente.

Las diferentes células que constituyen el nicho neurogénico DG regulan la actividad de las células madre secretando moléculas de señalización difusibles, que representan la mayoría de las señales extracelulares que regulan la neurogénesis. Entre ellos, el papel de las BMP y la señalización de WNT está bien establecido (York & McCauley, 2020; Breton et al., 2021; Long et al., 2021). Por lo tanto, la señalización de WNT producida por NSC y astrocitos en la SGZ puede regular diferentes etapas de la neurogénesis adulta. Es bien sabido que la señalización de WNT promueve la proliferación y la autorrenovación de NSC, mientras que los inhibidores de señalización de WNT endógenos,

como sFRP3 y Dkk1, promueven la inactividad de las células madre y controlan el tiempo de maduración de las neuronas granulares del recién nacido.

LA EPIGENÉTICA DURANTE LA DIFERENCIACIÓN Y EL DESARROLLO DE LAS CÉLULAS MADRE

El epigenoma, consta de varios mecanismos reguladores, que determinan el perfil de expresión génica de las células, entre ellas los factores epigenéticos, como acetilación y metilación de las histonas, mediante las enzimas: HAT (Histona Acetyl Transferasa), HDAC (Histonas Des-Acetiladas) y metiltransferasas de ADN (DNMT).

Las ESC experimentan acetilación al inicio del proceso de diferenciación en la histona 3 lisina 9 (H3K9) la cual es una modificación activa relacionada con la eucromatina. Su nivel es casi indetectable en la ESC y aumenta cuando las células abandonan el estado indiferenciado (L. Xu & Jiang, 2020). Esto conlleva a un aumento de la expresión génica; pero al encontrarse en un estado de diferenciación temprana, las células aún no se encuentran comprometidas a un linaje celular (Sharma & Bhone, 2020).

Las ESC están marcadas por dominios de cromatina bivalentes (Baker & Pera, 2018), que contienen marcas de modificación de histonas tanto activantes (H3K4me3), como represivas (H3K9me3; H3K27me3). Estos dominios de cromatina bivalentes se resuelven posteriormente durante el proceso de diferenciación en regiones que contienen solo un tipo de estas marcas de histonas, lisina 4 (K4), trimetilada en regiones transcripcionalmente activas y lisina 27 (K27), trimetilada en regiones transcripcionalmente reprimidas. Además, durante la diferenciación, se activan reguladores de genes específicos de linaje (Baker & Pera, 2018; van Holde & Zlatanova, 2018; Moreno & Mobbs, 2017).

La metilación del ADN (ADN-me) desempeña un papel importante en la diferenciación de las ESC, regulando la expresión de genes y facilitando la especificación del linaje (Aiba et al., 2017; Kraushaar & Zhao, 2013). En el caso de las células madre embrionarias, el genoma está hipo metilado (pérdida del grupo metilo en el nucleótido 5-

metilcitosina), mientras que los niveles globales de metilación generalmente aumentan a medida que las células se comprometen con un cierto linaje y se diferencian; regulando negativamente los genes encargados de la pluripotencia, mediante la metilación de las regiones promotoras (Sedaghat et al., 2019; Shi et al., 2013)

EL CICLO CELULAR EN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS MADRE, PLURIPOTENCIA Y DIFERENCIACIÓN

Las células madre pluripotentes (PSC), incluidas las ESC y las células madre pluripotentes inducidas (iPSC), se caracterizan por su capacidad para retener un amplio potencial de diferenciación, luego de períodos prolongados de cultivo. Esta propiedad de autorrenovación se mantiene mediante controles del ciclo celular que mantienen la capacidad proliferativa a largo plazo (Mistri et al., 2020; Sharma & Bhonde, 2020). Estas poblaciones autorrenovables se clasifican como 'pluripotentes' mientras conservan la capacidad de generar las tres capas germinales embrionarias.

El ciclo celular se puede dividir en cuatro fases, cada una siendo un paso esencial en la división celular y por ende la proliferación de ESC: GAP 1 (G1), síntesis de ADN (S), GAP 2 (G2) y mitosis (M). Dependiendo del entorno mitogénico, las células que atraviesan la fase G1 activan un programa que dará como resultado la división celular o entran en un estado de reposo G0 (Alam et al., 2018).

La maquinaria del ciclo celular, que opera en el núcleo celular, organiza la división celular y los componentes clave de esta maquinaria que son proteínas llamadas ciclinas. Estas se unen, activan y proporcionan especificidad de sustrato a sus socios catalíticos conocidos como quinasas dependientes de ciclina (CDK) (Boyer & Cheng, 2008). A nivel molecular, la estimulación de las células con factores que promueven el crecimiento (Cell Growth Factors, en inglés), tales como el insuline-like growth factor (IGF), da como resultado la regulación positiva de las ciclinas de tipo D, activando la quinasas dependiente de ciclina CDK4 y CDK6 (Savatier & Malashicheva, 2004).

En un ciclo celular convencional, los complejos de ciclina D-CDK4 / 6 y sus quinasas asociadas (CDK2, CDK1 y CDK3) fosforilan e inactivan la proteína RB1 del retinoblastoma, relacionadas con pRB1 (Lee & Kaeberlein, 2018; Liu et al., 2019; Rieckher et al., 2018). Esto conduce a la activación o represión de los factores de transcripción E2F, que luego transactiva los genes necesarios para la entrada y progresión de las células en la fase "S" (Lodish et al., 2018; Rivron et al., 2018).

Las células pluripotentes, poseen altas tasas de proliferación provocada por un ciclo celular modificado que permite a las células pasar rápidamente de la fase S, a la división celular reduciendo el tiempo entre las fases intermedias (Liu et al., 2019). La mayoría de los reguladores o moléculas que regulan el ciclo celular somático están inhibidos o muestran alteraciones (ver cuadro 1), lo que permite que la célula pluripotente evite los puntos de control del ciclo celular hasta ahora conocidos en las células somáticas (Boyer & Cheng, 2008; Park et al., 2019).

CUADRO 1.
Diferencias entre biomoléculas del ciclo celular entre células somáticas y SC

Molécula del ciclo celular	Células Somáticas	Células madre embrionarias	Referencias
Cdk2	Permite la transición de G1 a S	Crítico para el mantenimiento de las células madre embrionarias y considerado el Cdk principal	(Boyer & Cheng, 2008; Cheng & Scadden, 2014)
Cdk4	Crítico para el desarrollo de células β	No expresado en células madre embrionarias	(Ding <i>et al.</i> , 2020)
Cdk6	No expresado	Expresado a altos niveles	(Zaveri & Dhawan, 2018)
Ciclina D1	Expresado a altos niveles	Expresado en niveles bajos	(El-Badawy & El-Badri, 2016)
Ciclina D2	Crítico para el desarrollo y altamente expresado	No expresado en células madre embrionarias	(Ding <i>et al.</i> , 2020)
Ciclina E	Expresado, pero sin importancia	Crítico para mantener el estado pluripotente de las células madre embrionarias	(Savatier & Malashicheva, 2004; Zaveri & Dhawan, 2018)

OCT4, SOX2 y NANOG son componentes clave de la red reguladora central que gobierna la pluripotencia de las células madre (George et al., 2019). La expresión de NANOG está directamente regulada por OCT4 y SOX2, y al mismo tiempo Nanog regula Oct4 y Sox2 (Fogarty et al., 2017). Se han descrito interacciones entre la red de pluripotencia y el ciclo celular en las ESC. OCT4 y NANOG, tienen funciones en el control de la transición a través del ciclo celular. Incluso, se demostró que NANOG regula directamente los genes necesarios para la transición de la fase G1 a la S, como CDK6 y CDC25A, y acelera la G1, regulando la ciclina E y ciclina D. Se ha propuesto una función similar para OCT4, que se requiere para la transición de mESC a través de la fase G1 y que regula p21.

COMPONENTES DEL NICHU NEUROGÉNICO DEL HIPOCAMPO

Los factores metodológicos parecen contribuir a las discrepancias entre los estudios que describen la presencia o ausencia de neurogénesis en la circunvolución dentada (DG) del adulto humano (Boldrini et al., 2018; Sorrells et al., 2018). Se necesitarán investigaciones futuras que utilicen diferentes enfoques para comprender cómo se generan las células granulares (CG) nacidas en adultos. Estudios recientes describen que la neurogénesis del hipocampo humano persiste durante la novena década de la vida y se asocia con el estado cognitivo en pacientes con Alzheimer, lo que proporciona evidencia de la potencial relevancia de este proceso para muchos trastornos humanos (Moreno-Jimenez et al., 2019; Tobin et al., 2019).

La característica de las células madre neurales (NSC) es su capacidad para multiplicarse mediante divisiones simétricas y asimétricas; lo que permite el mantenimiento de la reserva de células madre y da lugar a diferenciación de tipos de células del sistema nervioso central (SNC). Es necesario un estricto control del espacio temporal de la diferenciación del NSC, ya que sus alteraciones se asocian a disfunciones neurológicas y, en algunos casos, a la muerte. En este trabajo se revisa el estado actual de los mecanismos moleculares que regulan la transcripción en las NSC, organizados según si el origen del estímulo que desencadena la cascada molecular en el SNC es interno

(factores intrínsecos) o si es el resultado del microambiente que rodea el SNC (factores extrínsecos).

La creciente evidencia muestra un papel importante para las NSC como reguladores de su propio nicho, influyendo en el desarrollo de su progenie en diferentes etapas neurogénicas. VEGF, neurotrofina-3 (NT3), pleiotrofina (PTN) y BDNF son algunos de los factores liberados por las NSC (Vicidomini et al., 2020). Dando a entender que el nicho neuroprogenitor del hipocampo adulto es un microambiente especializado y dinámico, que involucra componentes celulares y no celulares del DG. Esto indica que, las células y las señales producidas por ellas pueden regular el proceso oligodendrogenico actuando a diferentes niveles desde la proliferación hasta la integración funcional (Toni & Schinder, 2015; Toda et al., 2019).

DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE A OLIGODENDROCITOS

Las células neurales surgen de la capa germinal ectodérmica (Baker & Pera, 2018). Este proceso requiere que el ectodermo embrionario naciente, reciba una señal positiva de un grupo especializado de células mesodérmicas dorsales, denominadas “organizador”, la cual guían a las células ectodérmicas adyacentes a adoptar un destino neural. Es conocido que las moléculas de señalización secretadas por el tejido organizador, tales como noggin (Harrison et al., 2017; Izrael et al., 2007), ejercen potentes efectos neutralizantes. Sin embargo, más tarde se descubrió que los efectos de neurogénesis de estos factores dependían de interacciones inhibitorias con proteínas morfogénicas óseas (BMP), de modo que la neurogénesis se reprime de forma proactiva (Barros et al., 2014; Mercurio et al., 2019).

Las células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) son subtipos de células gliales responsables de la regeneración de la mielina. Los oligodendrocitos (OL) se originan a partir de OPC y son las células mielinizantes del sistema nervioso central (SNC). Estas células están presentes en la materia blanca y la materia gris del SNC adulto (Barros et al., 2014; Grochowski et al., 2018); la caracterización de la trayectoria de desarrollo de las OPC es de gran interés dada la importancia de estas células en el proceso de mielinización. Sin

embargo, los estudios del desarrollo de OPC humano siguen estando limitados por la disponibilidad de muestras de células completas y material que abarca un amplio rango de edad, incluido el momento pico en el proceso de mielinización; donde una vez que las OPC se diferencian en OLG maduras, extienden múltiples procesos que envuelven individualmente los axones y luego proceden a generar las capas concéntricas de la membrana celular modificada que componen la mielina (Chien, 2011; Kanton et al., 2019).

Los estudios sobre el desarrollo de oligodendrocitos indican que la diferenciación de OPC, sigue una secuencia compleja, estrictamente regulada, de varios pasos con patrones de expresión génica identificables (Baldassarro et al., 2021) y una red reguladora de genes descrita en linajes oligodendrogiales, los cuales incluyen los factores de transcripción Olig2 (Hogg et al., 2010; Lara Vellosillo, 2015; Kanton et al., 2019), Sox10 (Mercurio et al., 2019), Nkx2.2 (Mercurio et al., 2019) y Myrf (Perlman et al., 2020; Weider et al., 2018) como determinantes principales de la diferenciación y mielinización. Olig2 se expresa en el momento de la especificación e induce a Sox10. Una vez inducido, Sox10 contribuye al mantenimiento de la expresión de Olig2 en un bucle de retroalimentación positiva. Sox10 también estimula la expresión de Nkx2.2 e induce Myrf antes del inicio de la diferenciación (Rasband & Peles, 2015).

FACTORES SOLUBLES DIFUSIBLES EN OLIGO- DENDROCITOS.

La gliogénesis, es una vía de investigación menos explorada pero igual de importante, especialmente la oligodendrogénesis, la creación de nuevos OL, ha surgido como un mecanismo que infiere la plasticidad dependiente de la experiencia en el cerebro adulto y en el desarrollo. Los OL son células gliales del sistema nervioso central que producen mielina, una membrana rica en lípidos que envuelve y aísla los axones (Gupta et al., 2012; Hester & Hood, 2017). La mielina es canónicamente conocida por su papel en la mejora de la

velocidad de transmisión neuronal (Song & Dityatev, 2018). Sin embargo, también se ha encontrado que los OL y su mielina asociada regulan la plasticidad. Específicamente, las proteínas de mielina inhiben el brote axonal y se cree que cierran los períodos críticos y cristalizan los circuitos. En el

cerebro adulto, la mielina puede sufrir una reorganización considerable en respuesta a la actividad neuronal; esta mielinización dependiente de la experiencia contribuye en última instancia a la función motora, el aprendizaje espacial y motor, el comportamiento social y el afecto emocional. La plasticidad de la mielina en el sistema nervioso central se produce a través de alteraciones de la mielina existente. La adición de nuevos segmentos de mielina de OL existentes, y la incorporación de nuevos OL y mielina a través de oligodendrogénesis.

La evidencia reciente sugiere que los cambios en la mielinización, incluida la hipermielinización y la hipomielinización, también pueden desempeñar un papel en numerosas enfermedades neurológicas y psiquiátricas (Breton et al., 2021; Long et al., 2021; McPhie et al., 2018). Por lo tanto, proteger la mielina y promover la remielinización es crucial para crear un tratamiento contra una amplia gama de trastornos. Comprender la regulación de la oligodendrogénesis y la plasticidad de la mielina en contextos de enfermedades es, por lo tanto, fundamental para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. En especial el estudio de hormonas involucradas en la regulación de la oligodendrogénesis en condiciones fisiológicas.

LAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES, UN PROBLEMA SIN RESOLVER EN BIOMEDICINA

La biología de la mielina, como también las enfermedades desmielinizantes siguen siendo una interrogante sin resolver a fecha de hoy en el ámbito de la biomedicina. Las enfermedades desmielinizantes corresponden a cualquier afección que provoque un daño en la vaina de mielina que rodea las fibras nerviosas del cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal. Cuando la vaina de mielina se daña, los impulsos nerviosos se ralentizan o incluso se detienen, causando problemas neurológicos. La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más común del sistema nervioso central. La esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes suelen provocar pérdida de visión, debilidad muscular, rigidez y espasmos musculares, pérdida de coordinación, cambios en la sensibilidad, dolor y cambios en la función de la vejiga y el intestino (Popescu et al., 2012). Actualmente, no existe una cura para las enfermedades desmielinizantes y su avance, y los síntomas son diferentes para cada persona. El tratamiento de estas

patologías se centra en: minimizar los efectos de los ataques, modificar el curso de la enfermedad y manejar de los síntomas; sin la existencia de diagnóstico anticipado, ni tampoco de tratamiento terapéutico. Por ello, es de gran importancia la búsqueda de nuevos abordajes que permitan la comprensión de los procesos de mielinización en el sistema nervioso central.

Durante mucho tiempo se ha pensado que el sistema nervioso de los mamíferos adultos es incapaz de regenerarse después de una lesión. Sin embargo, los avances recientes en nuestra comprensión de la biología de las células madre y la neurociencia han abierto nuevas vías de investigación para desarrollar tratamientos potenciales para enfermedades neurodegenerativas incurables y lesiones neuronales. Debido a que las células madre tienen la capacidad de autorrenovarse y generar células diferenciadas, la terapia de reemplazo de células madre para los trastornos y lesiones del sistema nervioso central y periférico, se esfuerza por repoblar el tejido neural afectado con neuronas y otras células neurales.

La disfunción de los oligodendrocitos se ha considerado fundamental en muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la esclerosis múltiple y la esquizofrenia ((Noh et al., 2017). Por lo tanto, la evidencia sugiere que los oligodendrocitos son primordiales para el mantenimiento de la función cerebral y pueden convertirse en objetivos potenciales para enfoques terapéuticos en condiciones patológicas.

El incremento en los estudios de las células madre neurales y el mecanismo de las moléculas implicadas en el proceso de diferenciación glial ha promovido la búsqueda de estrategias terapéuticas para enfermedades

neurodegenerativas, tomando como diana varias vías metabólicas como las vías de traducción de señales de Sonic Hedgehog (Shh), Notch, Wnt y Bone Morphogenetic Proteins (BMP), y la participación de algunos factores de transcripción como Oct4, Sox, y Nanog, que son responsables de regular la pluripotencialidad en las NSC.

CONCLUSIONES

El cómo los embriones son formados y se desarrollan para formar un organismo funcional ha sido uno de los tantos cuestionamientos milenarios que se hacen tanto los científicos como el público en general. El avance en la biología molecular y celular en las últimas décadas han ayudado a desentrañar cómo se produce el desarrollo embrionario y postembrionario, a partir de la fertilización del óvulo; para dar lugar a las complejidades de un organismo multicelular en el que existen y se comunican entre sí todos los tipos de células diferentes, cada una con funciones especializadas. En este artículo se menciona de manera resumida, algunos de los mecanismos moleculares y estrategias celulares que son necesarios para la formación del embrión y por consiguiente la generación de ESC, que puedan ser utilizadas en prometedoras terapias regenerativas en enfermedades relacionadas al sistema nervioso.

REFERENCIAS

- Aiba, T., Saito, T., Hayashi, A., Sato, S., Yunokawa, H., Maruyama, T., Fujibuchi, W., Kurita, H., Tohyama, C., & Ohsako, S. (2017). Methylated site display (MSD)-AFLP, a sensitive & affordable method for analysis of CpG methylation profiles. *BMC Molecular Biology*, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12867-017-0083-2>
- Alam, P., Al-yousef, H. M., Siddiqui, N. A., Alhowiriny, T. A., Alqasoumi, S. I., Amina, M., Hassan, W., Hassan, B., Abdelaziz, S., & Abdalla, R. H. (2018). Anticancer activity and concurrent analysis of ursolic acid, b-sitosterol and lupeol in three different Hibiscus species (aerial parts) by validated HPTLC method. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(7), 1060–1067.
- Almalki, S. G., & Agrawal, D. K. (2017). Key Transcription Factors in the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Physiology & Behavior*, 176(10), 139–148.
- Baker, C. L., & Pera, M. F. (2018). Capturing Totipotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 22(1), 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.12.011>
- Baldassarro, V. A., Giardino, L., & Calzà, L. (2021). *Oligodendrocytes in a dish for the drug discovery pipeline#: the risk of oversimplification*. 16(2), 291–293.
- Ballabeni, A., Park, I. H., Zhao, R., Wang, W., Lerou, P. H., Daley, G. Q., and Kirschner, M. W. (2011). Cell cycle adaptations of embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(48), 19252–19257. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116794108>
- Barros, C. S., Franco, S. J., Müller, U., Lu, P., Takai, K., Weaver, V. M., Hynes, R. O., Naba, A., Huttenlocher, A., Horwitz, A. R., Geiger, B., Yamada, K. M., Adams, J. C., Lawler, J., Munger, J. S., & Sheppard, D. (2014). Extracellular Matrix#: Functions in the Nervous System. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(25). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005108>
- Boroviak, T., Loos, R., Bertone, P., Smith, A., & Nichols, J. (2014). The ability of inner-cell-mass cells to self-renew as embryonic stem cells is acquired following epiblast specification. *Nature Cell Biology*, 16(6), 513–525. <http://doi.org/10.1038/ncb2965>
- Boyer, M. J., & Cheng, T. (2008). The CDK inhibitors: Potential targets for therapeutic stem cell manipulations? *Gene Therapy*, 15(2), 117–125. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3303064>
- Breton, J. M., Long, K. L. P., Barraza, M. K., Perloff, O. S., & Kaufer, D. (2021). Hormonal regulation of oligodendrogenesis II: Implications for myelin repair. *Biomolecules*, 11(2), 1–26. <https://doi.org/10.3390/biom11020290>

- Buechler, J., & Salinas, P. C. (2018). Deficient Wnt Signaling and Synaptic Vulnerability in Alzheimer's Disease: Emerging Roles for the LRP6 Receptor. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 10(October), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2018.00038>
- Casser, E., Israel, S., Schlatt, S., Nordhoff, V., & Boiani, M. (2018). Retrospective analysis: Reproducibility of interblastomere differences of mRNA expression in 2-cell stage mouse embryos is remarkably poor due to combinatorial mechanisms of blastomere diversification. *Molecular Human Reproduction*, 24(7), 388–400. <https://doi.org/10.1093/molehr/gay021>
- Casser, E., Israel, S., Witten, A., Schulte, K., Schlatt, S., Nordhoff, V., and Boiani, M. (2017). Totipotency segregates between the sister blastomeres of two-cell stage mouse embryos. *Scientific Reports*, 7(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08266-6>
- Cheng, T., & Scadden, D. T. (2014). Cell Cycle Regulators in Stem Cells. In *Essentials of Stem Cell Biology: Third Edition* (Third Edit). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409503-8.00008-1>
- Chien, C. (2011). Neural Stem Cell Markers#: Cytoskeletons. *Medicine*.
- Christians, E. S. (2016). *Totipotency continuity from zygote to early blastomeres: a model under revision Michele*.
- Dey, D., & Evans, G. R. D. (2011). Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells by nuclear reprogramming. *Stem Cells International*, 2011(c). <https://doi.org/10.4061/2011/619583>
- Ding, L., Cao, J., Lin, W., Chen, H., Xiong, X., Ao, H., Yu, M., Lin, J., and Cui, Q. (2020). The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 6, pp. 1–28). <https://doi.org/10.3390/ijms21061960>
- El-Badawy, A., & El-Badri, N. (2016). The cell cycle as a brake for β - cell regeneration from embryonic stem cells. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 7, Issue 1, pp. 1–9). *Stem Cell Research & Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0274-z>
- Ferreira, A. F., Calin, G. A., Picanço-Castro, V., Kashima, S., Covas, D. T., & de Castro, F. A. (2018). Hematopoietic stem cells from induced pluripotent stem cells - Considering the role of microRNA as a cell differentiation regulator. *Journal of Cell Science*, 131(4). <https://doi.org/10.1242/jcs.203018>
- Fogarty, N. M. E., McCarthy, A., Snijders, K. E., Powell, B. E., Kubikova, N., Blakeley, P., Lea, R., Elder, K., Wamaitha, S. E., Kim, D., Maciulyte, V., Kleinjung, J., Kim, J. S., Wells, D., Vallier, L., Bertero, A., Turner, J. M. A., & Niakan, K. K. (2017). Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature*, 550(7674), 67–73. <https://doi.org/10.1038/nature24033>
- George, S. K., Abolbashari, M., Kim, T.-H., Zhang, C., Allickson, J., Jackson, J. D., Lee, S. J., Ko, I. K., Atala, A., & Yoo, J. J. (2019). Effect of Human Amniotic Fluid Stem Cells on Kidney Function in a Model of Chronic Kidney Disease. *Tissue Engineering Part A*, 1–28. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2018.0371>
- Grochowski, C., Radzikowska, E., & Maciejewski, R. (2018). Neural stem cell therapy—Brief review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 173, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.07.013>
- Gudi, V., Škuljec, J., Yildiz, Ö., Frichert, K., Skripuletz, T., Moharreggh-Khiabani, D., Voß, E., Wissel, K., Wolter, S., & Stangel, M. (2011). Spatial and temporal profiles of growth factor expression during CNS demyelination reveal the dynamics of repair priming. *PLoS ONE*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022623>
- Guerra, P., Valbuena, A., Querol-Audí, J., Silva, C., Castellanos, M., Rodríguez-Huete, A., Garriga, D., Mateu, M. G., & Verdager, N. (2017). Structural basis for biologically relevant mechanical stiffening of a virus capsid by cavity-creating or spacefilling mutations. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04345-w>
- Gupta, N., Henry, R. G., Strober, J., Kang, S. M., Lim, D. A., Bucci, M., Caverzasi, E., Gaetano, L., Mandelli, M. L., Ryan, T., Perry, R., Farrell, J., Jeremy, R. J., Ulman, M., Huhn, S. L., Barkovich, A. J., & Rowitch, D. H. (2012). Neural stem cell engraftment and myelination in the human brain. *Science Translational Medicine*, 4(155). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004373>
- Harrison, S. E., Sozen, B., Christodoulou, N., Kyprianou, C., & Zernicka-Goetz, M. (2017). Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro. *Science*, 356(6334). <https://doi.org/10.1126/science.aal1810>

- Hester, E. M., & Hood, B. A. (2017). Stem Cell Technologies in Neuroscience. In *Cryopreservation, Standardized* (Vol. 126, pp. 193–203). <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7024-7>
- Hogg, K., Etherington, S. L., Young, J. M., Mcneilly, A. S., & Colin, W. (2010). Hogg 2010 Inhibitor of Differentiation (Id) genes are expressed in the.pdf. 151(3), 1247–1256. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0914>. Inhibitor
- Izrael, M., Zhang, P., Kaufman, R., Shinder, V., Ella, R., Amit, M., Itskovitz-eldor, J., Chebath, J., & Revel, M. (2007). *Human oligodendrocytes derived from embryonic stem cells#: Effect of noggin on phenotypic differentiation in vitro and on myelination in vivo*. 34, 310–323. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2006.11.008>
- Jin, Y. R., Han, X. H., Nishimori, K., Ben-Avraham, D., Oh, Y. J., Shim, J. W., & Yoon, J. K. (2020). Canonical WNT/ β -Catenin Signaling Activated by WNT9b and RSPO2 Cooperation Regulates Facial Morphogenesis in Mice. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(May), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00264>
- Kanton, S., Boyle, M. J., He, Z., Santel, M., Weigert, A., Sanchís- Calleja, F., Guijarro, P., Sidow, L., Fleck, J. S., Han, D., Qian, Z., Heide, M., Huttner, W. B., Khaitovich, P., Pääbo, S., Treutlein, B., & Camp, J. G. (2019). Organoid single-cell genomic atlas uncovers human-specific features of brain development. In *Nature* (Vol. 574, Issue 7778). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1654-9>
- Kashyap, V., Rezende, N. C., Scotland, K. B., Shaffer, S. M., Persson, J. L., Gudas, L. J., and Mongan, N. P. (2009). Regulation of Stem cell pluripotency and differentiation involves a mutual regulatory circuit of the Nanog, OCT4, and SOX2 pluripotency transcription factors with polycomb Repressive Complexes and Stem Cell microRNAs. *Stem Cells and Development*, 18(7), 1093–1108. <https://doi.org/10.1089/scd.2009.0113>
- Kraushaar, D. C., & Zhao, K. (2013). The epigenomics of embryonic stem cell differentiation. *International Journal of Biological Sciences*, 9(10), 1134–1144. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7998>
- Lara Vellosillo. (2015). Diferenciación de las células estromales de tejido adiposo de rata para la obtención de células con fenotipo *Oligodendroglial*.
- Lee, J., Rabbani, C. C., Gao, H., Steinhart, M. R., Woodruff, B. M., Pflum, Z. E., Kim, A., Heller, S., Liu, Y., Shipchandler, T. Z., & Koehler, K. R. (2020). Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells. *Nature*, 582(7812), 399–404. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2352-3>
- Lee, M. B., & Kaeberlein, M. (2018). Translational Geroscience: From invertebrate models to companion animal and human interventions. *Translational Medicine of Aging*, 2, 15–29. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2018.08.002>
- Li, M., & Izpisua Belmonte, J. C. (2018). Deconstructing the pluripotency gene regulatory network. *Nature Cell Biology*, 20(4), 382–392. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0067-6>
- Liang, R., & Liu, Y. (2018). Tcf7l1 directly regulates cardiomyocyte differentiation in embryonic stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1015-x>
- Liu, L., Michowski, W., Kolodziejczyk, A., & Scinski, P. (2019). The cell cycle in stem cell proliferation, pluripotency and differentiation. *Nature Cell Biology*, 21(9), 1060–1067. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0384-4>
- Lodish, Berk, Kaiser, Krieger, Bretscher, & Ploegh. (2018). *Molecular Cell Biology*. <https://doi.org/http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja309527h>.
- Long, K. L. P., Breton, J. M., Barraza, M. K., Perloff, O. S., & Kaufer, D. (2021). Hormonal regulation of oligodendrogenesis i: Effects across the lifespan. *Biomolecules*, 11(2), 1–36. <https://doi.org/10.3390/biom11020283>
- McPhie, D. L., Nehme, R., Ravichandran, C., Babb, S. M., Ghosh, S. D., Staskus, A., Kalinowski, A., Kaur, R., Douvaras, P., Du, F., Ongur, D., Fossati, V., Eggen, K., & Cohen, B. M. (2018). Oligodendrocyte differentiation of induced pluripotent stem cells derived from subjects with schizophrenias implicate abnormalities in development. *Translational Psychiatry*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0284-6>
- Méndez-Maldonado, K., Vega-López, G. A., Aybar, M. J., and Velasco, I. (2020). Neurogenesis From Neural Crest Cells: Molecular Mechanisms in the Formation of Cranial Nerves and Ganglia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8 (August). <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00635>
- Mercurio, S., Serra, L., & Nicolis, S. K. (2019). More than just stem cells: Functional roles of the transcription factor Sox2 in differentiated glia and neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184540>

- Mistri, T. K., Kelly, D., Mak, J., Colby, D., Mullin, N., and Chambers, I. (2020). Characterisation of interactions between the pluripotency transcription factors Nanog, Oct4 and Sox2. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.169185>
- Miyamoto, N., & Wada, H. (2013). Hemichordate neurulation and the origin of the neural tube. *Nature Communications*, 4. <https://doi.org/10.1038/ncomms3713>
- Moreno, C. L., & Mobbs, C. V. (2017). Epigenetic mechanisms underlying lifespan and age-related effects of dietary restriction and the ketogenic diet. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 455, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.11.013>
- Moris, N., Pina, C., & Arias, A. M. (2016). Transition states and cell fate decisions in epigenetic landscapes. *Nature Reviews Genetics*, 17(11), 693–703. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.98>
- Mossahebi-Mohammadi, M., Quan, M., Zhang, J. S., & Li, X. (2020). FGF Signaling Pathway: A Key Regulator of Stem Cell Pluripotency. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(February), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00079>
- Murphy, M., Chatterjee, S. S., Jain, S., Katari, M., & Dasgupta, R. (2016). TCF7L1 Modulates Colorectal Cancer Growth by Inhibiting Expression of the Tumor-Suppressor Gene EPHB3. *Scientific Reports*, 6(June), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep28299>
- Nandi, P., Lim, H., Torres-Garcia, E. J., & Lala, P. K. (2018). Human trophoblast stem cell self-renewal and differentiation: Role of decorin. *Scientific Reports*, 8(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-018->
- Cho, I. K., Hunter, C. E., Ye, S., Pongos, A. L., & Chan, A. W. S. (2019). Combination of stem cell and gene therapy ameliorates symptoms in Huntington's disease mice. *Npj Regenerative Medicine*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0066-7>
- Niwa, H., Nakamura, A., Urata, M., Shirae-Kurabayashi, M., Kuraku, S., Russell, S., & Ohtsuka, S. (2016). The evolutionally-conserved function of group B1 Sox family members confers the unique role of Sox2 in mouse ES cells. *BMC Evolutionary Biology*, 16(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12862-016-0755-4>
- Noh, H., Shao, Z., Coyle, J. T., & Chung, S. (2017). BBA - Molecular Basis of Disease Modeling schizophrenia pathogenesis using patient- derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1863(9), 2382–2387. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.06.019>
- Pan, G. J., Chang, Z. Y. I., Schöler, H. R., & Pei, D. (2002). Stem cell pluripotency and transcription factor Oct4. *Cell Research*, 12(5–6), 321–329. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290134>
- Pandima Devi, K., Rajavel, T., Daglia, M., Nabavi, S. F., Bishayee, A., and Nabavi, S. M. (2017). Targeting miRNAs by polyphenols: Novel therapeutic strategy for cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 46, 146– 157. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.02.001>
- Perlman, K., Couturier, C. P., Yaqubi, M., Tanti, A., Cui, Q. L., Pernin, F., Stratton, J. A., Ragoussis, J., Healy, L., Petrecca, K., Dudley, R., Srouf, M., Hall, J. A., Kennedy, T. E., Mechawar, N., & Antel, J. P. (2020). Developmental trajectory of oligodendrocyte progenitor cells in the human brain revealed by single cell RNA sequencing. *GLIA*, 68(6), 1291–1303. <https://doi.org/10.1002/glia.23777>
- Pimentel-Parra, G. A., & Murcia-Ordoñez, B. (2017). Células madre, una nueva alternativa médica. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31(1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.013>
- Ramalho-Santos, M., & Willenbring, H. (2007). On the Origin of the Term “Stem Cell.” *Cell Stem Cell*, 1(1), 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.05.013>
- Rasband, M. N., & Peles, E. (2015). The Nodes of Ranvier#: Molecular Assembly and Maintenance. 1–16.
- Rathnam, C., Chueng, S. T. D., Yang, L., & Lee, K. B. (2017). Advanced gene manipulation methods for stem cell theranostics. *Theranostics*, 7(11), 2775–2793. <https://doi.org/10.7150/thno.19443>
- Rieckher, M., Markaki, M., Princz, A., Schumacher, B., & Tavernarakis, N. (2018). Maintenance of Proteostasis by P Body- Mediated Regulation of eIF4E Availability during Aging in *Caenorhabditis elegans*. *Cell Reports*, 25(1), 199-211.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.009>

- Rivron, N. C., Frias-Aldeguer, J., Vrij, E. J., Boisset, J. C., Korving, J., Vivié, J., Truckenmüller, R. K., Van Oudenaarden, A., Van Blitterswijk, C. A., & Geijsen, N. (2018). Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature*, 557(7703), 106–111. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0051-0>
- Savatier, P., & Malashicheva, A. (2004). Cell-Cycle Control in Embryonic Stem Cells. In *Handbook of Stem Cells* (Vol. 1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-012436643-5/50014-6>
- Sedaghat, F., Cheraghpour, M., Hosseini, S. A., Pourvali, K., Teimoori-Toolabi, L., Mehrdash, A., Talaci, R., & Zand, H. (2019). Hypomethylation of NANOG promoter in colonic mucosal cells of obese patients: A possible role of NF- κ B. *British Journal of Nutrition*, 122(5), 499–508. <https://doi.org/10.1017/S000711451800212X>
- Senft, A. D., Bikoff, E. K., Robertson, E. J., & Costello, I. (2019). Genetic dissection of Nodal and Bmp signalling requirements during primordial germ cell development in mouse. *Nature Communications*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09052-w>
- Sharma, S., & Bhonde, R. (2020). Genetic and epigenetic stability of stem cells: Epigenetic modifiers modulate the fate of mesenchymal stem cells. *Genomics*, 112(5), 3615–3623. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.04.022>
- Shi, J., Shi, W., Ni, L., Xu, X., Su, X., Xia, L., Xu, F., Chen, J., & Zhu, J. (2013). OCT4 is epigenetically regulated by DNA hypomethylation of promoter and exon in primary gliomas. *Oncology Reports*, 30(1), 201–206. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2456>
- Smith, L. R., Cho, S., & Discher, D. E. (2018). Stem cell differentiation is regulated by extracellular matrix mechanics. *Physiology*, 33(1), 16–25. <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2017>
- Son, J., Tae, J.-Y., Min, S., Ko, Y., & Park, J.-B. (2020). Fibroblast growth factor-4 maintains cellular viability while enhancing osteogenic differentiation of stem cell spheroids in part by regulating RUNX2 and BGLAP expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2013–2020. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8951>
- Song, I., & Dityatev, A. (2018). Crosstalk between glia, extracellular matrix and neurons. *Brain Research Bulletin*, 136, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.03.003>
- Steinhart, Z., & Angers, S. (2018). Wnt signaling in development and tissue homeostasis. *Development (Cambridge, England)*, 145(11), 1–8. <https://doi.org/10.1242/dev.146589>
- Taupin, P. (2010). Very small embryonic-like stem cells for regenerative medicine: WO2010039241. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20(8), 1103–1106. <https://doi.org/10.1517/13543776.2010.495122>
- Tremble, K., Stirparo, G. G., Bates, L. E., Maskalanka, K., Stuart, H. T., Jones, K., Andersson-Rolf, A., Radzishchanskaya, A., Koo, B. K., Bertone, P., and Silva, J. C. R. (2020). Sox2 modulation increases naïve pluripotency plasticity. In *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.01.14.906933>
- van Holde, K. E., & Zlatanova, J. (2018). *Development and Differentiation. The Evolution of Molecular Biology*, 135–147. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812917-3.00013-9>
- Veneri, P., Vazquez Echegaray, C., Oses, C., Stortz, M., Guberman, A., and Levi, V. (2020). Dynamical reorganization of the pluripotency transcription factors Oct4 and Sox2 during early differentiation of embryonic stem cells. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62235-0>
- Wang, J., Rao, S., Chu, J., Shen, X., Lévassieur, D. N., Theunissen, T. W., & Orkin, S. H. (2006). A protein interaction network for pluripotency of embryonic stem cells. *Nature*, 444(7117), 364–368. <https://doi.org/10.1038/nature05284>
- Weider, M., Starost, L. J., Groll, K., Küspert, M., Sock, E., Wedel, M., Fröb, F., Schmitt, C., Baroti, T., Hartwig, A. C., Hillgärtner, S., Piefke, S., Fadler, T., Ehrlich, M., Ehlert, C., Stehling, M., Albrecht, S., Jabali, A., Schöler, H. R., ... Wegner, M. (2018). Nfat/calcineurin signaling promotes oligodendrocyte differentiation and myelination by transcription factor network tuning. *Nature Communications*, 2018(MARCH), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03336-3>
- Xu, L., & Jiang, H. (2020). Writing and Reading Histone H3 Lysine 9 Methylation in Arabidopsis. In *Frontiers in Plant Science* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00452>
- Xu, Z., Robitaille, A. M., Berndt, J. D., Davidson, K. C., Fischer, K. A., Mathieu, J., Potter, J. C., Ruohola-Baker, H., & Moon, R. T. (2016). Wnt/ β -catenin signaling promotes self-renewal and inhibits the primed state transition

in naïve human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(42), E6382–E6390. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613849113>

York, J. R., & McCauley, D. W. (2020). The origin and evolution of vertebrate neural crest cells. *Open Biology*, 10(1). <https://doi.org/10.1098/rsob.190285>

Yunusova, A. M., Fishman, V. S., Vasiliev, G. V., & Battulin, N. R. (2017). Deterministic versus stochastic model of reprogramming: New evidence from cellular barcoding technique. *Open Biology*, 7(4). <https://doi.org/10.1098/rsob.160311>

Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>

Zaveri, L., & Dhawan, J. (2018). Cycling to meet fate: Connecting pluripotency to the cell cycle. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6(JUN), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00057>

Zhang, H., Shao, X., Peng, Y., Teng, Y., Saravanan, K. M., Zhang, H., Li, H., and Wei, Y. (2019). A novel machine learning based approach for iPS progenitor cell identification. *BioRxiv*, 744920. <https://doi.org/10.1101/744920>